

**Contribution à l'étude
de la Pathogénie et de la Prévention des Syndromes
agranulocytaires, Accidents de la Chrysothérapie**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Juillet 1936

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

par

COUILLAULT (Serge-Jacques)

Externe des Hôpitaux, faisant fonction d'Interne
à l'Hôpital-Sanatorium Villemin, Diplômé d'Hygiène
né le 25 Avril 1910, à Neuville-de-Poitou (Vienne)

Examineurs de la Thèse :

{	MM. de LAVERGNE, Professeur.	Président
	ROBERT, Professeur.....	{ Juges
	SIMONIN, Agrégé	
	ABEL, —	

**Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

NANCY
IMPRIMERIE V. IDOUX
3, Rue du Général-Drouot
1936

Contribution à l'étude
de la Pathogénie et de la Prévention des Syndromes
agranulocytaires, Accidents de la Chrysothérapie

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Juillet 1936

pour obtenir le grade de
DOCTEUR en MÉDECINE

par

COUILLAULT (Serge-Jacques)

Externe des Hôpitaux, faisant fonction d'Interne
à l'Hôpital-Sanatorium Villemin, Diplômé d'Hygiène
né le 25 Avril 1910, à Neuville-de-Poitou (Vienne)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur.	Président
		ROBERT, Professeur.....	Juges
		SIMONIN, Agrégé	
		ABEL, —	

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE V. IDOUX
3, Rue du Général-Drouot
1936

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen : M. L. SPILLMANN, O , I 

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, , I ; WEISS, O , I ;
BOUIN, O , I ; ANCEL, , I ; GARNIER, , I ; MACÉ, , I ;
P. PARISOT, O , I ; DUFOUR, , I ; G. THIRY, , I 

PROFESSEURS :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O  , I 
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O  , I 
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH,  , I 
Physiologie	M. M. LAMBERT,  , I 
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHNHOLZ, O  , I 
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES,  , I 
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ,  , I 
Histologie	M. R. COLLIN,  , I 
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN,  , I 
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL,  , I 
Clinique médicale	M. L. RICHON,  , I 
Chimie médicale	M. H. ROBERT,  , I 
Clinique médicale	M. M. PERRIN,  , I 
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C  , I 
Clinique chirurgicale	M. HAMANT,  , I 
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE,  , I 
Hydrologie	M. SANTENOISE,  ,  , A  ,  .
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE,  , I 
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE,  , I 
Thérapeutique	N.
Professeurs sans chaire	{ M. L. JOB,  , I 
	{ M. WATRIN,  , I 

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	{ M. P. SIMONIN, A  , agrégé
	{ M. ABEL,  , I  , agrégé
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A  , agrégé
Clinique gynécologique	M. A. BINET,  , I  , agrégé libre
Pathologie externe	M. GUILLEMIN, A  , agrégé
Clinique des maladies contagieuses	M. DE LAVERGNE,  , I  , professeur
Propédeutique dermatologique	M. WATRIN,  , I  , prof. s. chaire
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY,  , I  , ag. l.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY,  , I  , ch. du c., ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB,  , I  , prof. sans chaire
Obstétrique	M. VERMELIN,  , A  , agrégé
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A  , agrégé
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL,  , I  , agrégé
Pathologie interne	M. ABEL,  , I  , agrégé
Clinique des maladies mentales	M. HAMEL,  , docteur
Education physique (1)	M. L. MERKLEN, A  , agrégé
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A  , agrégé
Clinique neurologique (1)	M. MICHON, docteur
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. AUBRIOT, docteur
Parasitologie	M. DOMBRAY, docteur

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. MERKLEN, A 	MM. POURSINES	MM. GUILLEMIN, A 
FLORENTIN	MELNOTTE, O 	ABEL,  , I 
BODART	MUTEL,  , I 	DROUET, A 
CHALNOT	VERMELIN,  , A	SIMONIN, A 
WOLFF, A 		

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, , I ; S. RÉMY, I ; BUSQUET, I ;
BINET, , I ; BARTHÉLEMY, , I ; LAMY, , I .

M. E. TRIBOLET, I , Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en prend ni les approuver ni les improuver.



SERMENT D'HIPPOCRATE

EN présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A M. RAYMOND CHEVALLIER
Professeur à l'Institut de Physique de Nancy

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR V. DE LAVERGNE
Professeur de Bactériologie et Parasitologie Médicale
et de la Clinique des Maladies Contagieuses

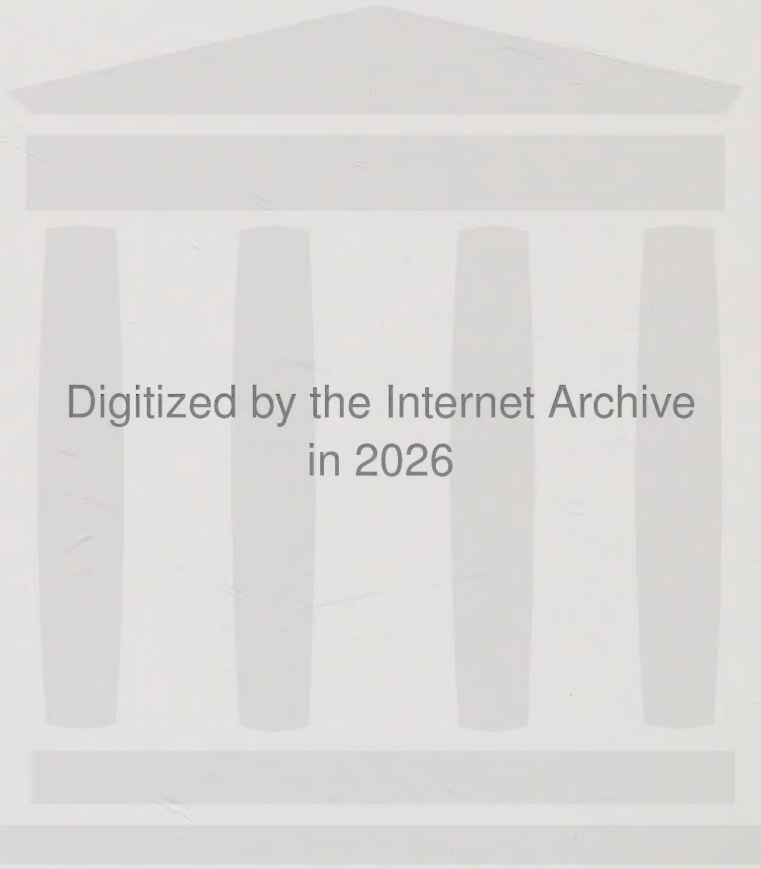
A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR H. ROBERT
Professeur de Chimie Médicale

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SIMONIN
Professeur de Pathologie générale
et de la Clinique des Maladies Tuberculeuses

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL
Professeur de Pathologie interne
et de la Clinique des Maladies Tuberculeuses

A TOUS MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX ET A LA FACULTÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PRÉFACE

Un évènement bien douloureux vient me forcer aujourd'hui, à terminer trop hâtivement un travail que j'aurais souhaité plus complet.

Je ne voudrais point quitter la Faculté où je fus formé, sans remercier, ici, tous mes Maîtres et Professeurs.

M. le Professeur V. DE LAVERGNE n'a cessé depuis quatre ans, dans son laboratoire, de me témoigner une constante et bienveillante sollicitude.

Il m'a inspiré cette thèse qu'il a constamment dirigée.

C'est avec joie que je lui offre, aujourd'hui, ce bien humble témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à mes juges :

M. le Professeur ROBERT qui a su nous faire aimer la Chimie Biologique en seconde année et au Diplôme d'Hygiène;

M. le Professeur SIMONIN qui, depuis un an, m'a permis d'exercer la fonction d'interne dans son service des Tuberculeux et, qui m'a conseillé dans le choix de ce travail;

M. le Professeur ABEL, qui m'a laissé libre accès près de ses malades.

Ma reconnaissance va enfin à mes Maîtres d'Externat : MM. les Professeurs FRÉLICH, PERRIN, FRUHINSHOLZ, HAMANT, LAMY et DROUET.

Je serais ingrat si je n'adressais pas également mes remerciements au Docteur GRANGÉRARD et à tous mes camarades du laboratoire de Bactériologie, en particulier, au Docteur KISSEL.

INTRODUCTION

Les syndromes agranulocytaires chimiothérapiques sont actuellement très à la mode, en particulier ceux créés par les sels d'or.

Il nous a été donné, lors de notre passage au Service des Contagieux, d'observer une malade qui présentait une aleucie hémorragique post-chrysothérapique.

Aussi, sous l'inspiration de M. le Professeur de LAVERGNE, avons-nous cru bon d'en rapporter ici l'observation, et d'apporter à la connaissance de ces redoutables accidents, une modeste contribution.

Celle-ci porte sur deux points :

D'abord l'expérimentation : nous verrons, en effet, combien les données actuelles sur la pathogénie et l'étiologie des agranulocytoses de la chrysothérapie, sont incertaines et souvent contradictoires.

Nous avons particulièrement cherché à déterminer la dose « toxique » de la crisalbine (ou thiosulfate double d'or et de sodium) chez les cobayes, et à voir quels accidents pouvaient relever de cette toxicité.

D'autre part, aucune donnée clinique ou de laboratoire ne paraît avoir assez de valeur pour prévoir l'apparition des accidents, et, par suite essayer d'y remédier.

La question de l'intradermo-réaction à l'or a fait l'objet de travaux contradictoires. Il nous a paru intéressant d'apprécier la valeur de cette méthode, en la mettant en pratique chez les malades de l'Hôpital-Sanatorium Villemin, que MM. les Professeurs SIMONIN et ABEL ont bien voulu nous confier.

Nous nous proposons de suivre, dans cette thèse, le plan suivant :

Après un bref aperçu *historique*, un *rappel schématique* des modalités cliniques des accidents d'agranulocytose par les sels d'or, sera suivi de l'*observation* de notre malade.

Ensuite, nous rappellerons ce que l'on sait de l'*étiologie* de ces accidents, de l'*action de l'or* sur le sang, et, d'une façon plus générale, sur l'organisme.

Nous entreprendrons ensuite une discussion sur la *pathogénie* de ces troubles, en nous appuyant sur les résultats *expérimentaux* obtenus chez nos cobayes.

Nous réserverons une large place aux méthodes de *prévention*, et tout particulièrement à l'intradermo-réaction à la crisalbine.

Nous terminerons enfin, par un rappel de ce qui a été proposé comme *traitement*.

HISTORIQUE

Ce n'est point d'aujourd'hui que les sels d'or furent introduits dans l'arsenal thérapeutique.

Déjà, l'alchimie arabe du Moyen-Age, traitait certaines maladies par ce métal, et PARACELSE, en 1526, l'essaya dans la phtisie.

Mais c'est en 1845, qu'à côté de l'or métal peu maniable en thérapeutique, on apprend à connaître l'existence de « sels d'or ». A cette date, en effet, un thiosulfate double d'or et de sodium fut découvert par GELIS et FORDOS.

KOCH, en 1882, essaya chez les bacillaires, le cyanure d'or et de potassium. BRUCK et GLUCK, en 1913, l'emploient dans le lupus. A la même date, G. ROSENTHAL préconise l'emploi du tricyanure d'or par trachéo-fistulisation.

Survint une période d'oubli, et ce n'est qu'en 1924, grâce aux travaux de MOLLGAARD, que l'or entre vraiment dans la thérapeutique de la tuberculose, dans la pratique journalière.

MOLLGAARD, en effet, à cette date, utilise en médecine le sel, découvert par GELIS et FORDOS : le thiosulfate double d'or et de sodium, la sanocrysine.

Il observe que ce sel entrave « in vitro » le développement du Bacille de Koch ; et, après des essais sur les bovidés, il applique cet agent thérapeutique à l'homme. Il crut que les accidents observés alors, étaient attribuables à une lyse trop complète des bacilles par les sels d'or ; et, pour y remédier, il proposa d'utiliser en même temps la sanocrysine et un sérum antituberculeux. Cette adjonction, du reste, n'a pas tardé à paraître inutile.

Depuis, de nombreuses préparations auriques sont venues se joindre à la sanocrysine ou crisalbine, dont les principales sont : l'allocrysine, l'oléochrysine, le solganal B, le krysolgan.

De même, l'emploi des sels d'or se fit en dehors de la tuberculose, et le dernier en date est son application dans les rhumatismes chroniques.

Mais, — dès les débuts de leur utilisation, — les sels d'or créent des accidents. Accidents multiples : muqueux, cutanés, digestifs, nerveux, qui attirent d'abord l'attention. A une date plus récente, on leur attribue aussi des désordres sanguins graves : nous voulons parler des syndromes agranulocytaires.

Déjà, en 1919, FRANKENTHAL publie un cas de purpura après krysolgan. La même année, paraissent des publications sur des cas d'hémorragies utérines (GIONA NARDI, BAC KMEISTER et PERACHIA).

En 1920, des hématuries sont signalées, en particulier par RUCKMANN.

En 1924, STAHL publie seize cas de métrorragies et trois avortements sur cinquante femmes tuberculeuses traitées également par le krysolgan.

Fait plus important pour nous, vers la même époque, SAYE et SAYOCO parlent d'anémies toxiques, avec présence d'hématies à granulations basophiles.

Ce n'est qu'en 1926, avec la crisalbine, que RAIMONDI et SANGIOVANI observent les premiers cas de purpura hémorragique; puis, en 1929, BONAFE et MOLLARD.

Enfin, en 1930, DOUADY, et JACOB publient le premier cas d'agranulocytoses chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine.

Voici que la chimiothérapie aurique, de par les accidents sanguins graves qu'elle semble créer, vient rejoindre et s'inclure dans la pathologie de la chimiothérapie en général, et en particulier de la chimiothérapie benzénique et arsénicale.

Syndromes agranulocytaires (Agranulocytes type SCHULTZE, décrite en 1922, aleucie hémorragique type FRANCK) analysés par AUBERTIN et Robert LEVY, en 1928 : notions nouvelles dont la connaissance s'étend de plus en plus. Et ce sont les observations de JACQUELIN et ALLANIC, ACHARD, COSTE, COHEN, AMEUILLE et ses élèves.

Ainsi, à peine née, la chimiothérapie aurique s'est avérée dangereuse parfois.

Son emploi répandu, la connaissance plus exacte des accidents qu'elle crée, leur dépistage, font que maintenant les publications sur les accidents sanguins de la chrysothérapie, sont de plus en plus nombreuses.

RAPPEL SCHÉMATIQUE
DES
MODALITÉS CLINIQUES D'AGRANULOCYTOSES
POST-CHRYSOTHÉRAPIQUES

Les sels d'or, dans le cadre de la chimiothérapie, créent non point une maladie sanguine bien définie, mais un ensemble de syndromes agranulocytaires.

1° Ils peuvent réaliser l'agranulocytose pure, type Schultze, d'allure infectieuse, d'apparition brusque, avec fièvre, frissons, malaises, douleurs de la gorge, angine rouge, puis pultacée ou ulcéro-nécrotique, localisée aux amygdales ou s'étendant au voisinage, avec peu ou pas d'hypertrophie des ganglions de la région. Elle s'accompagne fréquemment de sub-ictère et d'ictère urobilurique.

Le foie et la rate sont augmentés de volume. La mort survient souvent et se fait par complications pulmonaires ou cardiaques. Cette agranulocytose se caractérise hématologiquement par une leucopénie (3.000 à 300 globules

blancs) et une agranulocytose, c'est-à-dire par une disparition des polynucléaires neutrophiles qui, de 65 % tombent à 1 et 2 %.

Les globules rouges et les hémato blasts, ne sont pas modifiés. D'autre part, on ne trouve pas de formes cellulaires anormales en circulation dans le sang. A l'autopsie, l'examen de la moelle osseuse montre une disparition des polynucléaires et des myélocytes.

Des exemples de cette forme après chrysothérapie ont été rapportés, notamment par : BRAILLON, JACOB et DOUADY, ACHARD, COSTE et CAHEN, FLANDIN, ESCALIER, SASSIER et JOLY.

2° Les sels d'or, peuvent réaliser en outre, des syndromes agranulocytaires associés :

a) A un syndrome d'anémie.

b) A un syndrome hémorragique avec anémie.

FRANCK, en 1915, a décrit sous le nom d'Aleucie hémorragique, un syndrome complexe dans lequel on retrouve les signes cliniques et hématologiques de cette agranulocytose, mais qui s'en distingue par de l'anémie et des hémorragies, avec signes hématologiques d'anémie du type aplastique, aplaquetto se, diminution du nombre total des globules blancs et fragilisation des capillaires. De pareilles formes sont presque toujours mortelles (AUGERAS et GINSBOURG, AMEUILLE, etc. . .).

Il est fréquent, du reste, d'observer au cours de l'aurothérapie, des cas intermédiaires entre l'aleucie hémorragique et l'agranulocytose pure.

C'est que, pour AUBERTIN, ce qui caractérise les syndromes agranulocytaires, c'est essentiellement une atteinte du système hématopoïétique. Cette atteinte peut

être élective, entraîner la carence de formation des seuls éléments de la série blanche et des polynucléaires. Mais cette atteinte peut être plus diffuse ou plus profonde, et entraver la production non seulement des éléments blancs, mais encore des globules rouges (syndrome anémique associé à l'agranulocytose).

Dans d'autres cas, enfin, il y a sidération de tous les éléments du sang : globules blancs, globules rouges, plaquettes, fragilisation des capillaires. C'est la « panmyélophthisie » qui se trouve réalisée dans l'Aleucie Hémorragique, terme extrême d'une série de troubles dont l'agranulocytose pure était le premier.

OBSERVATION

A titre d'exemple de syndrome agranulocytaire, nous rapportons l'observation de notre malade, qui présentait une aleucie hémorragique chrysothérapique.

OBSERVATION

(Professeur V. de LAVERGNE et J. BICHAT).

Il s'agit d'une jeune fille de 29 ans, employée comme ouvrière dans une manufacture de lingerie. Atteinte depuis plusieurs années de tuberculose pulmonaire, elle fut hospitalisée à plusieurs reprises. Revenue chez elle depuis peu, elle s'était sentie prise brusquement, le 22 Mars 1935, d'un malaise général, accompagné de violents frissons. Après un jour de fièvre à 39° et d'extrême lassitude, elle avait présenté des ecchymoses sur les téguments, et de petites hémorragies des muqueuses, de la bouche et du nez; puis, un peu après, elle avait éprouvé un violent mal de gorge, pour lequel elle était rentrée au service des contagieux, le 1^{er} Avril,

Il s'agissait d'une malade, dont l'état général était très gravement atteint : température à 40°, le visage d'une extrême pâleur, avec muqueuses décolorées, aux yeux excavés, au nez pincé.

Existence d'un purpura hémorragique : nombreuses taches ecchymotiques, dispersées avec une certaine symétrie sur le tronc et sur les membres; suintement sanguin continu au niveau des gencives, de la muqueuse nasale et de la muqueuse utérine.

Par ailleurs, rien de notable à l'examen du système nerveux. Pas de troubles intestinaux. Foie et rate non hypertrophiés. Pas d'adénopathie aux creux axillaires et inguinaux. Urines claires, sans albumine ni sucre.

Tachycardie, hypotension (10/6), sans troubles du rythme ni souffles.

Existence, enfin, au niveau du sommet et du tiers supérieur du poumon droit, de matité, d'exagération des vibrations, d'un souffle et de craquements. Lésions tuberculeuses anciennes, pour lesquelles la malade avait été traitée à l'Hôpital-Sanatorium Villemin par injections intra-veineuses de Crisalbine, aux doses progressives de 0 gr. 05 ctgr. à 0 gr. 25 ctgr. Elle avait reçu au total 2 gr. 40 ctgr. d'or.

A l'examen de la gorge : dysphagie accentuée, douleurs très vives à la déglutition. Pas d'adénopathie dans les régions sous-maxillaires, de l'angle de la mâchoire, ou cervicale. A l'ouverture de la bouche : liséré de caillots, dessinant le liséré gingival, ainsi que quelques suffusions hémorragiques sous la muqueuse de la voûte palatine, et surtout au niveau de l'amygdale droite, deux ulcérations ulcéro-nécrotiques assez petites, aux bords nets, aux pourtours noirâtres, qu'entourait une zone hémorragique. Aucune fausse membrane, ni exsudat. Rien que des caillots venant du nez.

Examen du sang :

Signe du lacet faiblement positif.

Temps de saignement notablement prolongé : 17 minutes.

Deux hémocultures restent stériles.

Globules rouges : 1.600.000.

Aucune forme anormale : ni hématies nucléées, ni poïkilocytose, ni aniso-chromatophilie.

Globules blancs : 900.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires éosinophiles	0
Neutrophiles	22
Grands et moyens mononucléaires	40
Lymphocytes	38
Pas de formes anormales.	
Plaquettes	0

Dénouement fatal 48 heures après l'entrée à l'hôpital. La température de la malade était restée en plateau à 40°.

ÉTIOLOGIE

I. CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES

A. MÉTABOLISME DES SELS D'OR.

Le métabolisme des sels d'or, a été étudié chez l'homme et chez les animaux de laboratoire. La difficulté pratique de ce genre de recherches, fait que les travaux sur cette question sont rares. En voici d'ailleurs les résultats :

a) *Absorption* :

Les sels d'or injectés par voie intra-veineuse disparaissent du sang, dans la proportion de 40 % au bout de 10 minutes, et dans la proportion de 80 % au bout de 24 heures.

Par la voie intra-musculaire, les solutions aqueuses disparaissent de leur point d'introduction, dans la proportion de 50 % en 24 heures; les suspensions huileuses en trois jours pour les uns, en sept jours pour d'autres (HENCKET et Von KERMEL).

Cet or, disparaît du milieu plasmatique sanguin dans lequel il serait dissous (A. LUMIÈRE et Mlle JULLIARD).

b) *Elimination* :

Les sels d'or disparaissent du sang, car ils sont en partie éliminés. Cette élimination se fait d'une part par les urines, et d'autre part par les selles, dans les proportions respectives de 75 à 80 %, et de 15 à 20 % de la quantité injectée. L'or éliminé par les selles, y est apporté soit véhiculé par la bile, soit par passage direct à travers la muqueuse intestinale.

Urines et selles ne sont point les deux seules voies d'élimination, puisqu'on peut en déceler des traces dans les sueurs et dans la salive.

D'après HANSBORG, l'élimination active au début, se ralentit pour se poursuivre par fractions pendant des semaines et même des années.

c) *Fixation* :

Ceci implique donc que l'or s'accumule, et que l'organisme cherche lentement à s'en libérer. Il s'accumule et se fixe. HINAULT et MOLLARD pensent que l'or reste fixé dans l'organisme « un temps très long ». Par expérimentation chez les cobayes tuberculisés, ARLOING, DUFOURT et DEMONTFAUCON ont pu montrer que les sels d'or se fixent en grande partie sur le foie, puisqu'on y retrouve 40,08 % de la quantité injectée, et en moins grande partie sur les poumons, dans la proportion de 1,65 %. Par la même méthode, à l'histospectrographie de Policard et Anstett, ils ont pu en mettre en évidence dans des proportions infiniment plus

faibles dans les muscles, la substance grise de la moëlle et de l'encéphale, et à l'état de traces dans le liquide céphalo-rachidien.

Noël FIESSINGER et Mlle LAUR, six heures après leur introduction dans les veines, ont pu les retrouver fixés par des leucocytes granuleux

Pour FELDT, le métal or serait retenu par le système reticulo-endothélial et le stroma conjonctif.

Enfin, disons en passant, que les tissus tuberculeux, selon HEINIUS, WEILLER, FRANDSEN, ARLOING et DUFOURT, contiennent trois à quatre fois plus d'or que les tissus sains.

B. ACTION SUR LE SANG.

Cet or introduit, qui est en partie éliminé, une fois fixé, quels seront ses effets sur le sang, et quelle est également « in-vitro » son action sur le milieu sanguin ?

Disons tout de suite que la principale modification et la seule certaine, apportée par l'or, est l'action anticoagulante « in vitro », montrée par WEIL et RAPONSKY, JEAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR ont montré chez le cobaye et le lapin que la crisalbine et l'allochrysine diminuent « in vitro » la coagulation et que le crysodial l'augmente.

« In vivo », l'allochrysine et le crysodial intramusculaire auraient une action anticoagulante légère et à longue échéance. La crisalbine intra-veineuse diminuerait rapidement la coagulation. LOPO de CARVALHO et FERREIRA de MIRA ont montré que, chez le cobaye, la vitesse de sédimentation ne changeait pas, quelle que soit d'ailleurs la dose de sels d'or employée.

Quant aux recherches entreprises chez les tuberculeux, et expérimentalement, sur les éléments figurés, nous nous trouvons en présence de résultats souvent discordants entre eux.

CARUSI RENZO a examiné systématiquement le sang de cinquante tuberculeux après chaque injection et à la fin de chaque série de sels d'or. Ses conclusions sont les suivantes :

1° Les hématies, qui augmentent parfois après la première injection, retombent vite à la normale.

2° Les leucocytes augmentent de façon transitoire.

3° Les éosinophiles augmentent, puis baissent, ou ne changent pas.

4° Un déplacement à peine marqué de la formule vers la forme agranulocytaire, est inconstant et transitoire, ne s'accroissant pas avec la poursuite du traitement.

Personnellement, nous avons pu constater chez nos cobayes, après une injection de sels d'or, une polynucléose allant jusqu'à 60 %, ce qui est énorme pour cet animal.

PIECHAUD, DUPERIE, TAREL, DUMAREST ont montré que les modifications hématologiques (baisse des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles, augmentation des éosinophiles, monocytes et lymphocytes) étaient surtout le résultat de la tuberculose elle-même, et non point de la chrysothérapie.

Cependant, une éosinophilie à 15 % ferait présumer qu'on atteint le seuil d'intolérance. De même, l'apparition d'une leucocytose progressive, avec élévation des polynucléaires neutrophiles, semble indiquer que l'organisme est saturé.

Il nous faut ensuite citer les expériences de COTTARD, entreprises sur les lapins avec les sels d'or.

Avec une dose subtoxique, il y a augmentation sensible des globules rouges, légère leucocytose avec polynucléose, atteignant son maximum en un mois. Le nombre des granulocytes s'élève pendant les troisième, quatrième et cinquième semaine de 8.192 à 11.274.

Avec des doses moyennes très peu répétées, il y a augmentation des globules rouges et leucocytose modérée.

Avec des doses moyennes prolongées, les globules rouges augmentent, puis diminuent. Les globules blancs augmentent.

COTTARD explique l'augmentation des globules rouges par excitation directe des organes hématopoïétiques. Il y aurait passage dans le sang circulant des cellules des séries lympho et mononucléaires.

RENZO, chez le lapin également, a essayé de reproduire une éosinophilie et agranulocytose avec un composé aurique associé à l'arsenic. Il n'a réussi qu'à faire tomber légèrement le taux des hématies.

Enfin, JAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR, chez leurs cobayes et lapins, traités par la crisalbine, l'allocrysine et le crysodial, n'ont pu reproduire de troubles hémorragiques. Ils ont mis en évidence ce qu'ils appellent une « intoxication cellulaire élective portant sur la moelle osseuse », provoquée par ces sels et que nous reverrons plus loin.

II. ÉTIOLOGIE PROPREMENT DITE

Pas plus que le métabolisme, l'action de l'or sur le sang, n'apporte d'éclaircissement sur l'apparition des syndromes agranulocytaires. On voit combien les travaux précédents sont confus, contradictoires et sans portée. Force nous est donc de n'observer que les faits cliniques, et de rechercher quels sont les facteurs susceptibles de reproduire un tableau variant de l'agranulocytose pure à l'aleucie hémorragique. Accidents dont la fréquence semble être de 1 pour mille, pour BRAILLON, et de 1,21 % pour BOURDERON; et d'une mortalité de 75 %.

Ces facteurs sont nombreux.

Les uns dépendent du sujet lui-même (facteurs prédisposants), les autres du médicament en question (facteurs déterminants).

A. FACTEURS PRÉDISPOSANTS.

a) *Le sexe :*

Le sexe intervient là encore comme dans un bon nombre de maladies du sang. Toutes les statistiques sont d'accord sur ce point, à savoir, que les femmes sont plus touchées que les hommes. En effet, parmi les sujets tuberculeux traités par les sels d'or et présentant des syndromes agranulocytaires, on compte 60 à 65 % de femmes pour 35 à 40 % d'hommes.

b) *Age :*

De même, l'âge intervient.

Age maximum d'apparition : 58 ans.

Age minimum : 14 ans.

Age moyen : 29 ans.

Les syndromes agranulocytaires chrysothérapiques apparaissent surtout, pour BRAILLON, entre 14 et 58 ans.

c) *Terrain :*

« Le terrain, non seulement dans les agranulocytoses de l'aurothérapie, mais encore dans tous les accidents chimiothérapiques, joue un rôle important », dit BRAILLON.

Un même médicament, pour des malades différents, peut avoir une action différente; ceci tient à ce que les individus sont, dans leur structure intime, profondément différents, cette structure constituant « le terrain ».

C'est sans doute là une notion bien vague, et cela tient en partie à ce que les différences entre les individus échappent à nos moyens d'investigation, en partie à ce que le mot « terrain » englobe non seulement les caractères permanents des sujets, mais encore leurs modifications acquises.

La plupart des observations d'agranulocytose ne relatent pas les antécédents du sujet. On s'accorde cependant, de plus en plus, à la suite de P.-E. WEIL, à rechercher si les malades n'ont point présenté auparavant de troubles hématologiques, des états colloïdo-clasiques, pouvant modifier l'équilibre humoral du sujet. Les antécédents anaphylactiques sont exception-

nels. Cependant, il est certain que ceux qui font facilement de l'urticaire, de l'asthme, du rhume des foins, qui présentent ou ont présenté des épistaxis fréquentes, des tendances hémorragiques nettes (règles fortes et prolongées par exemple), des hémoptysies fréquentes, seront tout disposés aux accidents.

De même, les migraineux, éczémateux, insuffisants hépatiques, diabétiques, névropathes, etc.

B. FACTEURS DÉTERMINANTS.

a) *Nature chimique de l'or :*

L'or, facteur déterminant en lui-même, semble suivant sa nature chimique, être en jeu plus ou moins fréquemment.

Éliminons d'abord les préparations non chimiquement pures ou altérées. *Comme nous avons pu le montrer nous-mêmes*, une solution ancienne de crisalbine, c'est-à-dire altérée, et par l'air et par la lumière, est infiniment plus toxique pour le cobaye qu'une solution de crisalbine préparée extemporanément, et ceci par formation ou dédoublement en sulfures d'or.

Pour la seule agranulocytose, BRAILLON incrimine à la base de ses observations, vingt fois la crisalbine française, deux fois la sanocrysine américaine ou suédoise, une fois l'allochrysine et une fois le solganal B.

En sortant du cadre de l'agranulocytose, les autres accidents hémorragiques divers, suivant de MASSON d'AUTUME, seraient créés dans l'ordre de fréquence par la crisalbine ou sanocrysine, l'allochrysine ou auroglycérine-sulfonate de sodium, le solganal B (auro-thiogluco-), l'or associé au radical benzol, l'aurophosphos, et

enfin l'oléochrysine Lumière.

Il ressort de ces faits que les sels solubles déterminent plus fréquemment des accidents que les sels insolubles, et ce fait ne semble point tant tenir à leur nature chimique qu'à leur voie d'introduction.

b) *Voie d'introduction :*

La voie intra-veineuse, en effet, donne le maximum d'accidents, tant en gravité qu'en fréquence. La cristalline qui se fait par voie intra-veineuse donne le plus d'accidents. Cette voie est plus brutale que la voie intramusculaire avec les sels solubles, et à plus forte raison avec les sels insolubles ou en suspension, qui réalise une sorte de « goutte à goutte ».

c) *Dose :*

Quant à la dose, il n'y a pas de rapport entre elle et la gravité des accidents. Ceux-ci peuvent apparaître aussi bien après l'introduction de 2 ctgr. (obs. SECHER) que de 12 gr., 50 (observation BRAILLON).

Le seuil toxique est de 2 ctgr., 50 par kg. de poids en une injection.

De même, il n'existe pas de rapport entre leur date d'apparition, les accidents pouvant survenir aussi bien dès les premières injections de la première série qu'au cours des séries postérieures.

En résumé, il semble que la question du « terrain » importe autant que l'or lui-même. Comme le dit TZANCK, « le problème est moins d'ordre pharmaceutique que d'ordre clinique ».

PATHOGÉNIE

A. LÉSIONS DE LA MOELLE OSSEUSE.

Si l'accord est loin d'être réalisé sur les perturbations sanguines, il est loin de l'être également sur les lésions anatomo-pathologiques créés par les sels d'or.

Des caractères généraux semblent cependant être fixes : absence de granulocytes, absence de suppuration, présence de nécrose viscérales disséminées, hémorragies intertitielles, prolifération du tissu réticulo-endothélial,

Quant aux désordres apportés au niveau de la moelle osseuse, les contradictions sont fréquentes.

Pour VERSE, ROTTER, HUEBER, il y a pauvreté en cellules, avec disparition des polynucléaires, des myélocytes neutrophiles, ainsi que des myéloblastes.

Or, BRAILLON J., sur sept morts par agranulocytose aurique, ne constate qu'une fois la disparition des polynucléaires, des myélocytes et des myéloblastes, les hématies nucléées elles-mêmes ayant disparu.

CHALIER, chez un agranulocytaire mort rapidement, a trouvé à l'autopsie des myélocytes neutrophiles. Même constatation fut faite par COHEN.

Mais il semble bien, ainsi que BRAILLON le constate, que, dans la majorité des cas, il y a destruction complète ou plus ou moins complète des éléments granuleux, suivie de régénération. Cette régénération qui s'effectue par une prolifération exagérée des éléments de la série neutrophile, se traduit par une polynucléose neutrophile et leucocytose, disparaissant lentement après guérison des cas curables. La mort peut survenir lorsque le processus de réparation est insuffisant et imparfait.

Enfin, JAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR auraient constaté, après examens histologiques pratiqués sur la moelle de leurs lapins et cobayes traités par crisalbine, qu'il y a densification de la moelle, puis augmentation des mégacaryocytes, et enfin, des lésions dégénératives de ces cellules.

Les lésions de la moelle n'apportent donc point non plus, aucun trouble spécial à la chrysothérapie susceptible d'éclairer la pathogénie.

Donc, « malgré leur personnalité clinique, les accidents de la chrysothérapie ont des affinités nombreuses avec les accidents des autres traitements métalliques. Ils ne représentent que la face aurique de la pathologie créée par la chimiothérapie. » Ces accidents, et surtout les accidents sanguins, viennent effectivement prendre place aux côtés de ceux créés par des médications antisypilitiques, par des médications benzoliques, de même aux côtés de ceux créés par l'amidopyrine, le dinitrophénol, et par des agents physiques tels que la radiothérapie forte.

B. PATHOGÉNIE.

Les théories qui tendent à expliquer l'apparition de semblables accidents, sont nombreuses.

Nous ne parlerons que pour mémoire de la théorie de MOLLGAARD qui explique les accidents par irruption brusque dans l'organisme des endotoxines bacillaires libérées par la sanocrysine.

CALMETTE, NÈGRE et BOQUET, font remarquer que si la sanocrysine est parfois bactéricide « in vitro », il n'y a dans aucun cas diffusion des toxines. Enfin, de tels accidents se rencontrent chez d'autres malades traités par l'or, malades qui ne sont pas tuberculeux.

Après cette digression, trois théories retiendront notre attention : la théorie biotropique de MILLIAN, la théorie de la toxicité, et enfin la théorie de l'« intolérance » de TZANCK.

I. Le *biotropisme* :

C'est en 1917, que MILLIAN émit l'hypothèse « du réveil ou de l'éveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme, sous l'influence d'un agent chimiothérapique ».

Ce biotropisme peut être « direct » lorsque la virulence du germe en cause dans l'affection traitée est exaltée. Il est « indirect » s'il s'agit d'une exaltation de virulence d'un germe banal.

Il ne semble pas possible d'admettre que l'agranulocytose chrysothérapique est due à un processus de biotropisme « direct ». Jamais, dans ce cas, le bacille de Koch n'a été retrouvé dans le sang, ni dans le système hématopoïétique.

Par contre, les agranulocytoses pourraient s'expliquer avec plus de vraisemblance par le biotropisme « indirect ».

Dans certains cas d'agranulocytoses chimiothérapiques, en effet, on a montré dans le sang ou dans la moelle osseuse, l'existence de microbes :

— Streptocoques : neuf fois : STURSBURG, MARCHAND, EKKELIS, BACALOGU et LITARCZEKI, CHALIER et NAUSSAC, BRODIN et DUMAS, ZKOWSKI, GAUTIER et FAUVERT.

— Staphylocoques dorés : LICHTENSTEIN, TURK, STURSBURG, BRIK, LAUTER, HUEBER, FRIEDMAN, KAZNELSON, RIBADEAU-DUMAS et POISOT.

— Colibacilles : SCHULTZE, JACOBOWITZ.

— Pyocyaniques : PAVLICA, Mlle LOWETT.

— Bacille *perfringens* : un cas : BOCCAGE et FILIOL.

— Méningocoques C : RAILLET et GINSBOURG.

— Pneumobacilles : 1 cas : CONNER.

— Pneumocoques : RAILLET, ACHARD, HOUSER, DESBUCQUOIS, BARIETY, FRIEDMANN.

— Streptocoques et staphylocoques : WERNER et DAVID.

Enfin, en 1932, LENNABI et TESTOLUI ont trouvé, dans la bouche et dans le sang d'un malade, un microbe proche du bacille *fecalis alcaligenes* et ont pu, par injections dans la moelle chez le lapin, provoquer une agranulocytose rapide et mortelle.

C'est d'ailleurs la seule fois qu'un microbe trouvé dans le sang ait pu reproduire chez l'animal une granulocytopenie.

CHIARI et REDLICHER ont injecté à doses massives des staphylocoques et des streptocoques à des lapins. Ils n'ont jamais pu obtenir que la mort de ceux-ci, sans altération de la formule sanguine.

FRED et DAMASTREK ont expérimenté également chez le lapin avec une salmonella sui pestifer. Ils ont obtenu parfois une légère nécrose médullaire, parfois une régénération et une myélocytose. On ne sait pas, si, dans les expériences énoncées, l'animal a eu un choc, ainsi que font les cobayes avec une injection intrapariétale. Il semble très osé de dire que les phénomènes sanguins aient une parenté avec les phénomènes d'agranulocytose.

Pour si intéressantes qu'elles soient, les expériences faites à partir des microbes isolés du sang des agranulocytaires ou du sang lui-même, n'en sont pas moins stériles.

SCHULTZE injecte dans le péritoine des lapins le sang total d'un malade.

LICHT et HARTMANN à des souris un streptocoque isolé par hémoculture.

Dans ces deux cas, il y a mort rapide sans troubles leucocytaires.

DAVID, ROBERTS et KRACKE ont expérimenté de même façon sur des lapins, sur des cobayes et sur des souris sans plus de succès.

CHALIER, après injection de streptocoque au lapin, observe une leucopénie sans agranulocytose.

Faut-il mettre en cause, enfin, un virus filtrant ? Cela semble peu probable, ou du moins ne représenté qu'une hypothèse.

Il ressort de ces considérations que le biotropisme « direct » n'a jamais été démontré ; les hémocultures n'ayant jamais mis en évidence le bacille de Koch.

Quant au biotropisme « indirect », on peut invoquer en sa faveur la présence dans certains cas, de microbes qui ne sont pas toujours les mêmes et banaux.

Mais de tels microbes, loin d'être la cause du syndrome, ne sont-ils pas des microbes de sortie ?

La sidération médullaire n'empêche-t-elle point la formation des polynucléaires, et par là-même ne supprime-t-elle point les défenses de l'organisme ? Cette déficience permettrait la pullulation locale des microbes, et le cas échéant leur passage dans le sang.

Un état spécial des organes hématopoïétiques est créé par un agent chimique. Leur altération, pouvant aller jusqu'à la sidération, précédant par exemple une simple amygdalite, fait que l'organisme réagit autrement qu'un sujet normal à une infection banale. Si bien que, une angine banale, du fait de la leucopénie, prend un caractère nécrotique septique grave.

En résumé, de nombreuses objections peuvent être faites contre la théorie du biotropisme :

1) Souvent, on ne rencontre pas de germes dans les agranulocytoses.

2) Quand on trouve des germes, ils ne sont pas toujours les mêmes.

3) A moins d'admettre l'existence d'un virus inconnu jusqu'à ce jour, la septicémie n'est pas nécessaire, les hémocultures étant presque toujours négatives.

4) On ne peut expérimentalement reproduire par septicémie des syndromes agranulocytaires.

5) On n'a jamais observé de sujet ayant fait une agranulocytose à la suite d'une septicémie simple prolongée.

6) Enfin, le sérum des agranulocytaires n'est pas bactéricide.

Le mécanisme des complications chrysothérapiques, et, d'une façon plus générale, chimiothérapiques, doit donc être recherché ailleurs. Il doit l'être principalement dans une action du complexe métallique sur l'organisme ou dans une réaction de l'organisme au complexe métallique.

II. *Intoxication :*

Action du complexe sur l'organisme : accidents d'intoxication.

« L'intoxication, dit ROGER, est l'ensemble des troubles et secondairement des lésions résultant d'une modification dans la constitution chimique du milieu intérieur ».

TZANCK en a défini ainsi les caractères :

« La dose nocive est identique pour tous. Les effets sont proportionnels aux doses. L'aspect clinique porte l'empreinte de la cause. Les lésions dépendent de la nature, de la concentration et de la durée d'application du toxique... ; elles sont destructrices pour une dose et une durée suffisantes. L'expérimentation peut reproduire les troubles. »

La part des accidents qui revient à l'intoxication est difficile à établir.

Au temps où l'on appliquait le principe d'Ehrlich : « frapper fort et frapper vite », on est allé jusqu'à injecter 50 ctgr. par dose et 3 grammes en quatre jours, la dose totale pouvant aller, selon LÉON BERNARD, jusqu'à 50 grammes, sans incident sérieux. Mais le plus souvent,

on observait des accidents graves, des néphrites et des ictères. Il paraît certain que, depuis que l'on diminue les doses, les accidents sont tout de même moins fréquents.

Toxiques sont les accidents qui se produisent à la suite d'injections massives.

Toxiques ceux qui semblent se produire à la suite d'une accumulation de l'or dans l'organisme et tendant à se rapprocher, dans sa totalité, de la dose toxique.

Les ictères graves, les dégénérescences d'organes, les stomatites sont, semble-t-il, toxiques également. Mais, en ne considérant que les accidents d'agranulocytose, il ne semble pas y avoir de rapport entre la dose et la gravité de ces accidents.

Dans plusieurs observations d'agranulocytoses, BRAILLON note, en effet, que les accidents peuvent survenir « après des doses extrêmement variables d'or ».

Une agranulocytose peut aussi bien survenir à la suite de doses faibles (8 ctgr.) qu'à la suite de doses fortes.

Et puis, nombreux sont les malades qui supportent des doses très fortes sans leucopénie ni neutropénie, doses pouvant aller (observation de BRAILLON) jusqu'à 10 grammes et plus.

Nous ne pensons donc pas que les syndromes agranulocytaires puissent relever d'une intoxication, au sens que lui donne TZANCK.

Peuvent-ils relever d'une altération du produit injecté ? Rien jusqu'ici ne le prouve.

Nous avons essayé de voir, sur les cobayes, tout en recherchant la dose toxique de la crisalbine extemporanée par voie intramusculaire, ce qui se passait lorsqu'on

injecte à ces animaux de laboratoire une solution de crisalbine en eau physiologique, solution vieillie à l'air et à la lumière, et par conséquent altérée.

EXPÉRIENCES

I. *Détermination de la dose minima toxique et mortelle de crisalbine extemporanée.*

Nous avons tenu compte du seuil toxique déterminé pour la sanocrysine par MOLLGAARD. Celui-ci, d'après cet auteur, ne saurait être inférieur à 2 ctgr. 50 par kilogramme.

1° Nous avons injecté par voie intra-musculaire une dose de 20 ctgr. environ par kilogramme de poids d'animal. Deux cobayes soumis à ces doses sont morts dans un temps variant entre 36 et 72 heures.

2° Par la suite, nous avons abaissé assez rapidement nos doses de 20 ctgr. à 10 ctgr.

Deux cobayes soumis aux doses de 15 ctgr. sont morts entre 36 et 72 heures.

Deux cobayes soumis aux doses de 10 ctgr. sont morts entre 36 et 72 heures.

3° A partir de 10 ctgr. et jusqu'à 1 ctgr., nous avons baissé les doses de 5 milligr. en 5 milligr.

Tous les cobayes, jusqu'à la dose de 6 ctgr. environ, ont succombé.

Les cobayes ayant reçu des doses de 6 ctgr. et des doses inférieures survivent.

« Il semble donc que la dose toxique minima mortelle, injectée par voie intra-musculaire, soit comprise entre 5 ctgr. 50 et 6 ctgr. 50, avec la crisalbine et pour le cobaye. »

Chez quelques-uns de ces cobayes, nous avons prélevé la moelle osseuse et la rate. Histologiquement, on constate que :

1° La *moelle osseuse* est d'aspect sensiblement normal, comportant notamment la présence en proportion respectée des cellules appartenant aux diverses souches de cellules myélocytaires.

2° La *rate* paraît d'aspect normal.

II. *Effets d'une solution de crisalbine vieillie et par conséquent altérée.*

Le temps nous ayant manqué, nous n'avons pu déterminer la dose minima mortelle. Nous nous proposons d'ailleurs de la déterminer ultérieurement, avec des solutions à différentes époques de leur vieillissement ou altération.

Deux cobayes soumis aux doses de 4 ctgr. 50 d'une solution vieille de dix à quinze jours sont morts dans un temps variant de 24 à 36 heures.

Ces cobayes présentaient, outre des secousses ou trépidations du type épileptoïde, de la paralysie des pattes antérieures.

Un cobaye soumis à la dose de 4 ctgr. succomba au bout de 60 heures environ.

Les coupes de moelle osseuse et de rate prélevées à leur mort ont donné les résultats suivants :

1° *Moelle osseuse :*

1. La moelle osseuse est difficilement reconnaissable du fait de la disparition des cellules adipeuses.

2° On ne trouve que quelques mégacaryocytes et quelques myélocytes,

3. On note des mégacaryocytes en voie de pycnose.
En résumé, la moelle présente des lésions d'hypomyélocytose.

2° *Rate* :

1. On ne peut différencier la pulpe blanche de la pulpe rouge.

2. Les cellules lymphoïdes sont diminuées en nombre.

3. Ces cellules présentent des altérations pycnotiques.

*
**

De ces deux séries d'expériences, il ressort :

1° Que (ce qui est déjà connu), les sels d'or altérés sont plus toxiques que ceux qui n'ont subi aucune transformation.

2° Que les sels altérés produisent des lésions profondes des organes hématopoïétiques, alors que ceux qui ne le sont pas ne semblent point en produire.

Il y a donc là un fait troublant, et nous sommes tentés de rapprocher les lésions que l'on observe chez les malades présentant de l'agranulocytose post-chrysothérapique, des lésions superposables que l'on voit constamment apparaître (d'après le petit nombre de nos expériences) chez les cobayes ayant reçu (et tués) une solution de crisalbine altérée.

Par là, on pourrait relier peut-être la théorie de l'intoxication à la théorie de l'intolérance que nous allons maintenant envisager.

III. INTOLÉRANCE.

TZANCK a opposé cette théorie à celle de l'intoxication. Les troubles seraient causés « par des réactogènes », « c'est-à-dire des agents provoquant une réaction qui ne s'explique pas uniquement par leurs propriétés physico-chimiques ou pharmaco-dynamiques ».

Contrairement à l'intoxication, « la dose nocive est individuelle. Il y a parfois épuisement de l'effet aux doses supérieures. L'aspect clinique porte l'empreinte du sujet. Les manifestations peuvent être différentes selon les sujets pour une même substance donnée, et surviennent identiques chez un même sujet pour des substances différentes ».

Alors que le seuil toxique est lié à la dose, le seuil de tolérance est lié au sujet.

Cette intolérance englobe l'anaphylaxie, l'idiosyncrasie et l'hypersensibilité : « l'intolérance étant, dit TZANCK, simplement une réaction du sujet qui répond selon sont passé, selon son tempérament, selon sa mémoire morbide ».

D'où cette notion de « terrain » qui semble jouer un si grand rôle, non seulement dans les accidents de la chrysothérapie, mais en pathologie générale.

On peut rapprocher de cette théorie, la théorie anaphylactique de FELDT pour qui, les albumines pathologiques libérées dans l'organisme par l'or produiraient un choc.

La part des accidents agranulocytaires revenant au choc nous semble minime. La date d'apparition de ces syndromes a lieu précocement sans doute avec plus de fréquence.

Pour d'AUTUME, ils apparaissent dans la proportion de 60 % lors de la première série de sels d'or, dans la proportion de 35 % lors de la troisième et de 5 % au cours de la troisième.

Il y aurait pour TZANCK et DUMAREST des accidents d'intolérance idiosyncrasique et des accidents d'intolérance acquise par sensibilisation progressive de l'organisme. Les premières injections étant sensibilisantes; celle qui précède immédiatement l'accident étant déclanchante.

Pour BRAILLON, « un temps minimum paraît exister entre le début de l'aurothérapie et l'apparition de l'agranulocytose. Ce temps est d'une quinzaine de jours; deux fois cependant, la cure avait été courte (quatre, six et douze jours). Chaque fois, l'agranulocytose n'est pas apparue immédiatement, mais plusieurs jours après la dernière piqûre. »

Dans cet exposé, le choc y trouve à la fois des éléments en sa faveur et à la fois des arguments contre. Il semble, en effet, qu'un temps de quatre et six jours n'est pas suffisamment long pour expliquer la sensibilisation.

D'autre part, les tests biologiques de sensibilisation (tels que l'intra-dermo-réaction) ne paraissent avoir aucune valeur.

Par ailleurs, la reproduction expérimentale des accidents par choc semble manquer son but de démonstration.

Nous avons essayé d'obtenir une mise en évidence de la sensibilisation possible par l'or chez des cobayes, mais ceci sans résultat.

EXPÉRIMENTATION

Nous avons sensibilisé des cobayes de la façon suivante :

1° Un cobaye a reçu quatre injections de 1 ctgr., 25 chacune, avec un intervalle de cinq jours par injection.

24 jours après : 1 ctgr.

Le cobaye survit, et n'a présenté aucun trouble apparent.

2° Un deuxième cobaye a reçu quatre injections de 1 ctgr., 85 avec un intervalle de cinq jours par injection.

21 jours après : 5 ctgr.

Survie, aucun trouble apparent.

3° Un troisième cobaye a reçu 4 ctgr.

24 jours après : 5 ctgr.

Survie. Pas de troubles apparents.

4° Enfin, un dernier cobaye ayant reçu 4 ctgr. a reçu 21 jour après 1 ctgr.

Survie, pas de troubles.

Nous faisons remarquer d'ailleurs que par la voie intra-musculaire « l'effraction » est moins brutale.

La notion de terrain joue, certes, un très grand rôle. Les sels d'or peuvent modifier le terrain. Mais ces modifications et leur mécanisme nous sont inconnus.

IV. HYPOTHÈSE PROPOSÉE. Toxicité et intolérance.

La part qui revient à chacune d'elle dans l'apparition des syndromes agranulocytaires paraît donc difficile à déterminer.

Mais nous ne pouvons manquer de rappeler ce fait troublant que nous avons remarqué en interprétant les coupes histologiques de la moelle osseuse et de la rate de nos cobayes, tués par la crisalbine altérée.

Les lésions créées par une solution altérée rappelle grossièrement celles que l'on observe à l'autopsie chez les agranulocytaires (alors qu'une solution préparée extemporanément ne semble point en produire).

Aussi, sommes-nous tentés de voir là une explication pathogénique concernant l'apparition des agranulocytoses, ou du moins, d'en formuler l'hypothèse.

TZANCK parle « de réaction de l'organisme au métal » et ROGER de « modifications dans la constitution chimique du milieu intérieur ».

Puisque nous sommes dans le domaine des hypothèses, essayons d'en formuler une :

— Si nos constatations expérimentales se confirment, la solution de crisalbine extemporanée paraît se montrer incapable de provoquer l'altération du système hématopoïétique dans le sens de l'agranulocytose.

— Inversement, une solution altérée de crisalbine provoquerait de façon habituelle (et à la manière d'un toxique) des altérations du système hématopoïétique dans le sens de l'agranulocytose.

— On peut donc concevoir que chez de nombreux malades traités par les sels d'or, le métabolisme du sel aboutisse à son élimination suivant une modalité telle, qu'à aucun moment, le composé aurique ne se trouve transformé dans l'organisme en un composé toxique voisin ou analogue à celui qui se trouve dans les solutions altérées.

— Par contre, chez certains malades, le métabolisme de l'or se trouve anormal, soit par sa rapidité soit par sa modalité : il peut alors être représenté par un dérivé plus toxique qui, chez tous les malades de ce genre, déterminera un syndrome d'agranulocytose.

Cette manière d'interpréter les faits expérimentaux représente une conception mixte, ramenant les faits d'intolérance à des faits d'intoxication, mais celle-ci relevant d'un état particulier de l'organisme.

Pour établir la vérification de cette hypothèse, il manque beaucoup de données. Il faudrait savoir si l'on peut retrouver les sels d'or que les malades éliminent au cours des agranulocytoses, et surtout sous quelle forme ils les éliminent.

De même, il nous faudrait pratiquer un examen complet et répété du sang, pour suivre expérimentalement jusqu'à la mort des cobayes, les modifications susceptibles d'être apportées dans le milieu sanguin par un composé aurique altéré.

Dans un prochain travail déjà en cours d'exécution, sous l'inspiration de M. le Professeur de V. De LAVERGNE et du Docteur KISSEL, nous nous proposons en particulier :

1° De *vérifier* les expériences déjà effectuées.

2° De déterminer la composition chimique de la solution de crisalbine altérée.

3° De pratiquer chez les cobayes en cours de traitement ou que nous traiterons par la suite, des examens hématologiques en série, afin d'établir si les modifications que l'on pourrait constater reflètent les lésions de la moelle osseuse et de la rate observées à l'autopsie.

PRÉVENTION

I. AVANT L'INSTITUTION D'UN TRAITEMENT AURIQUE.

« Le problème, à écrit TZANCK, est moins d'ordre pharmaceutique que d'ordre clinique ». Les accidents relèvent moins de la posologie du médicament, que de la susceptibilité de l'organisme à réagir au médicament.

Il convient donc, avant d'entreprendre un traitement par les sels d'or :

1° *D'étudier le terrain :*

Éliminer d'emblée les cirrhotiques, diabétiques, néphritiques et cachectiques. Quant aux petits insuffisants hépatiques, il paraît excessif de ne pas les faire bénéficier des sels d'or. Ecarter également tout malade ayant présenté des manifestations d'intolérance, quelle qu'en soit la nature, de diathèse colloïdo-clasique, migraines, urticaires, rhumes des foins, asthme.

2° De *rechercher* tous les foyers d'infection et de les supprimer, ceux-ci pouvant être le point de départ d'accidents bitropiques.

3° De *pratiquer* un examen hématologique préalable. « Il y a lieu, dit SABRAZÈS, avant d'instituer un traitement par l'or, de procéder à un examen clinique et hématologique, et de voir si les sujets ne présentent pas une hémopathie latente, un temps de saignement allongé, une coagulabilité lente, un signe de lacet ou de l'ecchymose par pincement, positif, une diminution des plaquettes. On fouillera dans les antécédents pour y dépister de menues hémorragies, trahissant une vulnérabilité de la moelle osseuse et des endothéliums, à laquelle ce traitement peut donner un coup de fouet, en provoquant une myélotoxycose et des lésions des revêtements endothéliaux. »

II. AU COURS DU TRAITEMENT.

Le traitement est institué; le sujet doit être soumis à une surveillance sévère; mais avons-nous des moyens suffisants pour prévoir l'apparition d'une agranulocytose ?

Trois moyens semblent à première vue possibles :

- 1° Surveillance de la formule sanguine.
- 2° Tests cutanés d'intolérance ou de sensibilisation.
- 3° Surveillance clinique du sujet et thérapeutique préventive.

1° *Surveillance de la formule sanguine.*

Au point de vue hématologique, divers types de modifications créés par l'or ont été décrits.

DUMAREST, MOLLARD et PAVIE constatent qu'un examen méthodique du sang serait susceptible de prévoir les accidents d'intolérance et de saturation. Le seuil d'in-

tolérance peut être prévu par une éosinophilie à 15 %. Il y aurait donc lieu, selon DUMAREST, de se montrer prudent, lorsque l'éosinophilie atteint un pourcentage de 5 à 10 %. Le seuil de saturation semble être indiqué par une leucocytose progressive (12 à 20.000 globules blancs) avec élévation des polynucléaires neutrophiles.

Enfin, le début d'une réaction focale et de phénomènes biotropiques, la leucopénie avec chute du taux des polynucléaires neutrophiles, seraient le prélude d'accidents d'agranulocytose. JULLIEN et LEVENT font les mêmes constatations que DUMAREST.

Mais la valeur de l'éosinophilie ou même de la leucocytose avec polynucléose neutrophile a été de nombreuses fois critiquée. Il serait même, semble-t-il, assez rare de retrouver ces signes avant l'apparition des accidents. Ces variations peuvent être considérées comme sans valeur.

En règle générale, les désordres sanguins apparaissent brutalement. BRAILLON, en effet, a vu une formule sanguine se transformer complètement en 24 heures.

Disons en passant, d'ailleurs, que l'allongement du temps de saignement et le signe du lacet doivent être recherchés, au même titre que l'on surveille la formule sanguine.

Mais lorsque ces deux signes sont positifs, ils constituent des signes prémonitoires très discrets, et l'agranulocytose peut survenir sans que ces signes n'apparaissent à aucun moment.

Dernièrement, on a préconisé la ponction de la moelle sternale pour en suivre les réactions.

On ne peut donc guère compter sur les signes sanguins qui, presque toujours, font défaut, pour prévoir les accidents graves de l'aurothérapie.

Néanmoins, par mesure de prudence, il semble bon de suivre les règles formulées par LACAPÈRE, c'est-à-dire d'arrêter les sels d'or à partir :

1° de 6 % d'éosinophiles.

2° d'un abaissement du taux des lymphocytes à 6 %.

3° d'une augmentation du taux des formes de transition à 5 %.

4° de l'apparition des myélocytes et de Matzellen

Les tests anguins n'étant point sûrs et souvent inexistants, il faut donc rechercher ailleurs si l'on peut prévoir l'apparition de troubles pouvant être nocifs pour l'organisme.

2° Tests cutanés :

Les accidents, pour beaucoup, semblent être des accidents d'intolérance. D'où l'idée d'appliquer aux accidents la méthode générale des tests de sensibilisation ou d'intolérance. Parmi ces tests, deux tests cutanés retiendront notre attention : la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction à l'or.

a) *Cuti-réaction* : Cette méthode, jusqu'ici, n'a donné que des échecs.

Pour notre part, avec une solution de crisalbine à 5 %, nous n'avons obtenu aucune cuti-réaction positive, même chez des sujets présentant de légers accidents.

b) *L'intra-dermo-réaction* :

Comme beaucoup d'autres, nous nous sommes adressés alors à l'intra-dermo-réaction.

GATÉ, GUILLERET et TIRAN n'ont eu que des résultats négatifs avec une solution de crisalbine à 5 % en sérum physiologique.

LEBEUF, avec une solution de crisalbine à 1 % n'a pas eu de meilleurs résultats, de même que LÉPER.

Nous n'avons guère rencontré que des Italiens, G. CHIUCINI et A. ARADAS, pour avoir constaté des résultats positifs. Ces auteurs injectent dans le derme un milligramme d'une solution de sel d'or (crisalbine). Quand l'intra-dermo-réaction donne une réaction fortement positive, elle se caractérise par l'apparition d'une zone rouge et infiltrée, à limites nettes, mais pas douloureuse, qui apparaît brusquement ou après quelques heures, s'accompagnant ou non de température légère. Cette zone persiste quelques jours et peut laisser une légère pigmentation cutanée.

La réaction positive moyenne offre la caractéristique d'être localement moins marquée, et sans réaction générale.

Une réaction positive faible se caractérise par un léger érythème, sans infiltration évidente, tendant à disparaître en vingt-quatre heures environ. Ces auteurs font remarquer qu'il n'existe pas d'intra-dermo-réaction douloureuse aux sels d'or, mais seulement des réactions plus ou moins négatives. La positivité, d'ailleurs différente d'un cas à l'autre, varie depuis la petite tache rouge ou depuis le petit bouton d'infiltration (réaction faiblement positive) jusqu'à l'infiltration avec rougeur et réaction générale (réaction fortement positive).

Leurs malades, présentant des intra-dermo-réactions positives, supportent très mal le traitement aurique. Leurs malades présentant des intra-dermo-réactions négatives les supportent bien par contre.

D'autre part, les Américains LICHTENSTEIN et STILLIANS, dans un cas d'érythrodermie, ont constaté une réaction fortement positive, à l'aide d'un onguent composé de lanoline anhydre et de 33 % d'hyposulfite d'or et de sodium (en frictions).

Il semble donc, d'après les auteurs italiens surtout, que l'on puisse arriver par intra-dermo-réaction, à mettre en évidence l'intolérance, ou du moins la sensibilisation à l'or de l'organisme. Et, par là, de prévoir quels sont les malades susceptibles de tolérer sans accidents les sels d'or, ceux-ci devant présenter des réactions négatives.

C'est ce que nous avons essayé de réaliser chez les tuberculeux et les tuberculeuses de l'Hôpital-Sanatorium Villemin.

ESSAIS PERSONNELS D'INTRA-DERMO-RÉACTION

A LA CRISALBINE

Nous n'avons pas cru nécessaire de rapporter ici une observation complète des malades, chez lesquels nous avons pratiqué l'intra-dermo-réaction à la crisalbine.

Tous étaient susceptibles, en effet, de bénéficier du traitement par ce sel d'or. Ce qui importe pour nous est de savoir comment ces malades, qui avaient reçu différentes doses de sels d'or, réagissaient vis-à-vis d'eux.

Les intra-dermo-réactions ont été réalisées avec de la crisalbine dissoute en eau physiologique, crisalbine dissoute au moment de son emploi.

Nous avons utilisé deux taux de dilution :

1° A un milligramme, que nous appellerons solution « A »;

2° A deux milligrammes, solution « B ».

Chez nos malades, chaque série d'or comporte, pour les hommes, deux injections par semaine, de 0 gr. 05 ctgr. de crisalbine, deux de 0 gr. 10 ctgr., deux de 0 gr. 15 ctgr., deux de 0 gr. 20 ctgr., deux ou quatre de 0 gr. 25 ctgr. Ce qui fait un total d'or, par série, de 1 gr. 50 ou 2 grs. en cinq ou six semaines.

Chez les femmes, la série comporte les mêmes injections, mais la crisalbine est dissoute dans du gluconate de calcium, et ne comporte qu'une injection par semaine.

Un témoin, n'ayant jamais reçu d'or, fut fait pour chaque série d'intra-dermo-réaction. De même qu'une intra-dermo-réaction à l'eau physiologique fut faite, en même temps, et à l'autre bras et chez les témoins et chez les malades traités.

Les réactions des témoins ont toujours été du même type : rougeur et œdème discrets et immédiats, disparaissant en quelques heures pour la crisalbine; une simple rougeur très fugace pour le témoin à l'eau physiologique.

Cette existence d'une légère réaction chez tous les témoins, qui était aussi marquée à 1 mmgr., qu'à 2 mmgr. nous a obligé de tenir pour négatives l'existence chez nos malades des intra-dermo-réactions présentant un léger érythème.

Nous appellerions positive une réaction caractérisée par un érythème franc et un œdème dépassant largement le point même de l'injection, et persistant après seize heures ou se développant après cette limite.

Nous n'avons rencontré chez nos malades aucune réaction rappelant les réactions décrites par les auteurs Italiens.

Par contre, nous avons rencontré des réactions « douteuses ».

Ces réactions étaient caractérisées : par une rougeur et un œdème apparus de la première à la vingt-quatrième heure et disparus assez rapidement sans laisser de traces. Cet œdème était plus accentué et plus durable que celui du témoin. Quant à la rougeur, elle persistait environ douze heures de plus que celle apparue chez les témoins.

A. *Malades tolérants :*

Nous appellerons malades tolérants, des malades qui ne présentent, après les injections de crisalbine au cours de la série ou des séries que comporte le traitement, ni fièvre, ni vertiges, ni nausées, ni diarrhées, ni autres signes cliniques habituels dits « d'intolérance » à l'or.

Nous avons constaté :

a) Chez 15 malades (hommes et femmes) traités par une première série et ayant reçu un total d'or variant de 0 gr. 60 à 1 gr. 50 ctgr., et chez lesquels nous avons pratiqué une ou deux intra-dermo-réactions avec les solutions A et B :

10 réactions négatives,

5 réactions *douteuses*,

0 réaction positive.

b) Chez 12 malades (hommes et femmes) ayant déjà subi plusieurs séries de crisalbine et reçu au total une quantité d'or variant de 2 gr. 05 ctgr. à 4 gr. 75 ctgr. :

8 réactions négatives,

4 réactions *douteuses*,

0 réaction positive.

B. *Malades intolérants :*

Nous appellerons malades intolérants, des malades ayant présenté des signes habituels d'intolérance : fièvre, diarrhées, albumine, vertiges et urticaire.

Nous avons constaté chez 10 malades ayant présenté ces accidents lors des premières injections de la première série de crisalbine, ou bien au cours de cette série, ou bien encore au cours de séries postérieures, et ayant reçu un total d'or variant de 0 gr. 50 ctgr. à 3 gr. 50 ctgr. :

3 réactions *douteuses*,
7 réactions négatives,
0 réaction positive.

Nous n'avons donc obtenu aucune réaction positive. Quant aux réactions que nous appelons douteuses, d'une part, elles ne sont qu'un peu plus marquées et plus durables que celles des témoins; et, d'autre part, nous avons pu les observer aussi bien chez des sujets tolérants que chez des sujets intolérants. Ce fait, qui est capital pour nous, nous oblige à ne leur acorder aucune valeur.

En conclusion, nos constatations, si elles sont en accord avec celles faites par les auteurs français cités plus haut, ne le sont pas avec celles des Italiens.

Devant la diversité même des résultats obtenus sur l'intra-dermo-réaction à l'or, résultats contradictoires d'ailleurs, il ne semble pas que cette méthode puisse permettre de tâter la susceptibilité ou sensibilisation à l'or, pas plus qu'elle ne peut, à plus forte raison, prévoir l'apparition des accidents agranulocytaires.

*
**

3° *Surveillance clinique et thérapeutique préventive* :

La clinique se montrera peut-être plus sûre que les tests biologiques et sanguins.

On arrêtera les sels d'or dès les accidents précoces et bénins, tels que les poussées fébriles transitoires, la diarrhée, l'albuminurie et les érythèmes.

Mais les syndromes agranulocytaires sont rarement précédés de ces signes.

Aussi n'avons-nous aucun moyen de déceler si des accidents agranulocytaires vont se produire.

Les auteurs recommandent, de façon systématique, et pour empêcher leur apparition, de traiter les malades par certaines méthodes thérapeutiques.

VILLARET, IMBERT et Justin BESANÇON ont insisté depuis longtemps sur l'efficacité d'un traitement hépatique : cholagogues, opothérapie hépatique et splénique.

Suivant les remarques de BARRAL et de SEGUIN, une glycémie élevée diminue la tendance aux chocs : aussi peut-on administrer du glucose. Le gluconate de calcium, injecté en même temps que la crisalbine, a paru rendre quelques services.

Comme M. le Professeur LEURET l'a montré, l'hypo-sulfite de soude empêche « in vitro » la floculation du sérum de lapin par le chlorure d'or. On peut donc employer cet hyposulfite de soude au cours de l'aurothérapie.

Enfin, « L'ion Mg étant un anesthésique des terminaisons nerveuses du sympathique » (MOLLARD), l'hypo-sulfite de magnésium paraît encore plus indiqué pour réaliser une désensibilisation.

Pour nous résumer, il est donc nécessaire, avant tout traitement chrysothérapique, d'étudier le sujet, de suivre la formule sanguine ou cours du traitement, malgré les avis contradictoires émis à ce sujet. D'arrêter le traitement suivant les variations de cette formule et suivant que le sujet présente les signes cliniques d'intolérance.

Enfin, l'emploi des tests cutanés pouvant être considéré comme ayant peu de valeur, il est bon d'augmenter la tolérance du sujet par l'emploi systématisé de tous les moyens qui sont à notre disposition.

TRAITEMENT

Et, malgré tout, les accidents se déclenchent; un syndrome agranulocytaire avec hémorragie, anémie ou non s'installe.

Estimant qu'il s'agissait d'accidents biotropiques, les disciples de MILIAN ont opposé une thérapeutique pathogénique en augmentant les doses des médicaments ayant causé ces troubles.

Mais cette méthode, devant les résultats déconcertants, fut abandonnée, de même que les médications anti-microbiennes générales.

Aussi, après interruption du traitement, devra-t-on tout mettre en œuvre pour traiter les symptômes isolément :

a) *Syndrome hémorragique et anémique :*

Thérapeutique anti-hémorragique et anti-anémique : chlorure de calcium, coagulène, anthéma, hémostyl, peptone, foie de veau, extrait de muqueuse gastrique et acides aminés.

Les petites transfusions et les grandes seront souvent nécessaires.

b) *Leucopénie :*

On a proposé des méthodes de choc et une thérapeutique leucogène.

Après injection stimulante d'adrénaline, on devra essayer les injections de lait (intra-musculaire) et de dmelcos.

Les extraits leucocytaires rendront de plus grands services; le nucléinate de soude et l'opothérapie médullaire, l'abcès de fixation. JACKSON a préconisé dernièrement les nucléotides de pentose. Cet auteur emploie le nucléotide de pentose à 7 %. Il injecte 10 cc. dans la fesse avec un demi-milligramme d'atropine deux fois par jour. Si au septième jour aucune réaction leucocytaire ne s'est produite, on peut juger le cas comme désespéré.

Ce traitement paraît sensiblement supérieur à la radiothérapie des os longs, contre laquelle d'ailleurs s'élèvent WATERS et FIROR. Il ne faut pas oublier, en effet, comme le fait remarquer N. FIESSINGER, que la radiothérapie forte peut créer des syndromes agranulocytaires.

De par la diversité même des traitements, il ressort que, malheureusement, aucune thérapeutique n'est vraiment efficace; ce qui fait que le pronostic des syndromes agranulocytaires est excessivement sombre.

Il ne nous appartient pas, au terme de ce travail, de juger de l'efficacité des sels d'or. Mais, il nous faut rappeler, une fois de plus, qu'on ne saurait être jamais trop prudent en matière de chrysothérapie, du fait même de la possibilité d'accidents graves, souvent mortels, qui, s'ils sont loin d'être fréquents, ne sont cependant point exceptionnels.

CONCLUSIONS

I. La chrysothérapie peut créer, chez les malades traités par cette méthode, des modifications sanguines et des altérations graves des organes hématopoïétiques.

Ces accidents ne constituent pas une maladie bien définie, mais, un ensemble de syndromes dits « agranulocytaires » variant de l'agranulocytose pure, qui en est le premier terme, à l'aleucie hémorragique, terme extrême.

II. Le métabolisme de l'or est obscur. Les hypothèses sur les diverses actions des sels d'or sur l'organisme, et en particulier sur le sang et les organes hématopoïétiques, sont confuses et contradictoires. Elles ne peuvent éclairer suffisamment la pathogénie des accidents agranulocytaires chrysothérapiques.

A) Cette pathogénie ne saurait s'expliquer par le biotropisme, les germes trouvés par hémoculture ou médulloculture étant vraisemblablement des microbes banaux de « sortie ».

B) Ni la théorie classique de l'intoxication, ni celle de l'intolérance ne donnent d'explication démontrée.

C) L'expérience nous a montré, chez les cobayes, qu'une solution de crisalbine altérée par l'air et par la lumière, solution plus toxique que la crisalbine dissoute

extemporanément, reproduit des lésions de la moelle osseuse et de la rate, lésions superposables à celles que l'on peut trouver chez les sujets atteints d'agranulocytose, ces lésions n'étant pas jusqu'ici reproduites par une solution extemporanée de crisalbine (chez nos cobayes).

Nous avons émis l'hypothèse que des sels d'or non altérés seraient susceptibles de subir, à un moment donné, une fois introduits dans l'organisme, une transformation les rendant plus toxiques, sous l'influence d'un mécanisme et de facteurs mal déterminés, variables suivant les individus.

III. Pour prévoir les accidents d'agranulocytose, nous ne disposons d'aucune méthode sûre.

Les tests sanguins et biologiques, témoins possibles d'une « sensibilisation », en particulier l'intra-dermo-réaction à l'or que nous avons expérimentée chez les tuberculeux, ont peu de valeur.

IV. Le traitement des syndromes agranulocytaires ne saurait être qu'un traitement symptomatique.

Vu, le Président de thèse :

V. DE LAVERGNE

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté de Médecine

L. SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 8 Juillet 1936

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

L. BRUNTZ

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie est certes bien incomplète.

Mais, pour chaque chapitre, nous avons cru ne devoir rapporter ici, que les principaux travaux ayant servi à l'élaboration de cette succincte étude.

D'ailleurs, tous les travaux cités, ou, du moins, la plupart, donnent une plus ample documentation, si bien que rappeler en entier cette documentation eût été superflu.

A. SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES D'ORIGINES DIVERSES

ABEL et GÉRARD. — Sur un cas d'agranulocytose.

Médicale de Nancy, 1936.

AMEUILLE et BRAILLON. — Sept cas de syndrômes agranulocytaires.

Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, décembre 1932.

ANDRIEN (G.), JAULMES et PASSA. — Syndrôme agranulocyttaire à forme typhoïdique d'emblée, avec anémie et syndrome hémorragique.

Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 30 octobre 1933

Mlle APPERMAN (C.) et BEREST (J.). — Contribution à l'étude de l'agranulocytose.

Pol. Gar. Tek., t. XI, 15 mai 1932.

— Sur un cas d'agranulocytose.

Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 9 mai 1928.

- Agranulocytose au cours des traitements syphilitiques.
Annales de Médecine, février 1930.
- AUBERTIN (Ch.) et ROBERT-LEVY. — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires.
Archives des Maladies du cœur et des Vaisseaux, 1928, p. 369.
- BENHAMOU (Ed.). — Sur l'agranulocytose.
Annales de Médecine, 2 février 1930.
- BENHAMOU (Ed.), TEMIN et LOFRAIN. — Agranulocytose post-stovarsolique.
Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 6 nov. 1934.
- BOCAGE et FILLIOL. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement antisiphilitique.
Soc. Méd. des Hôp. de Paris, décembre 1928.
- BERT (J.-M.). — Angine ulcéro-nécrotique avec anémie grave hémorragies et neutropénie.
Soc. Méd. et Biol. de Montpellier, juillet 1933.
- BOHAR (S.). — Angine agranulocytaire après ingestion de Dinitrophenol.
The Journal of the Amér. Med. Assoc., juillet 1934.
- BRAILLON (J.). — Les agranulocytoses de l'aurothérapie.
Thèse de Paris, 1935.
- Agranulocytose grave par amidopyrine — guérison rapide.
Le Sang, octobre 1935.
- BROKIN. — Alecukia Hemorrhagica.
Archiv of Gyonak, 1930.
- CANTEGRIT (P.). — Agranulocytose.
Thèse de Paris, 1932.
- CHALIER, MARTIN et NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose.
Le Sang, 1932.

- CONNER, MARGOLIS, BIRKELAND et SHARP. — Agranulocytose et hypogranulocytose.
Arch. of Internat. médecine. Janvier 1932.
- CORDIER, EDEL et CROIZAT. — Sur un cas d'aleucie.
Presse Médicale, 1934, II, p. 1.297.
- CORELLI (F.). — Etiologie et traitement des agranulocytoses.
Le Sang. Juin 1935.
- DOXIADES. — Agranulocytose chronique.
Klin. Wochenschr. 1932.
- DIMITRESCU, MANTE et TOSILESCU. — Angine granulocytopénique se terminant par une Aleucie hémorragique.
Revista Stiintelor medicale. 1924, n° 6.
- FERRARIS (G.). — Epistaxis as symptom of aleukia hemorrhagica.
Valsalva. Déc. 1934.
- FIESSINGER (N.), MERKLEN (P.) et BROUET (G.). — Un cas d'aleucie hémorragique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1934.
- FIESSINGER (N.), DECOURT et LAUR. — Syndrome agranulocytaire par radiothérapie forte.
Le Sang. 1931.
- FRANK (E.). — Aleukia Hemorrhagica aplastische. Anämie. Panmyelophthisie.
Berliner Klin. Wochenschr. 13 Sept. 1915.
- FRIEZ (J.). — Ten cases of aleukia hemorrhagica.
- GANUYT (G.). — Un cas d'aleucie hémorragique.
Le Sang, 1933, p. 739.
- GARCIA GUIFFARO (E.). — Agranulocytose.
Revista Espanola de Medicina y cirugía. Oct. 1929.
- GOUILLY (J.). — Accidents de l'aurothérapie.
Thèse de Nancy, 1931.
- HICHTER (P.). — Tuberculose et sels d'or.
Thèse de Paris, 1933.

- HOLTEN, NUELSEN et TRANSBOL. — *Presse Médicale*, 1934.
- HUEBER WALTER. — L'agranulocytose.
*Innere Abteilung Krankenhaus rechts der Iser. München
münch Mediz. Woch*, n° 21.
- HUTCHESON (J.-M.). — Agranulocytose.
Annale of intern. Méd. ann. Harbor, n° de Mars 1930.
- JACQUEMIN (A.) et ALLANIC. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des
Hôp. de Paris*, 2 Mai 1932.
- JACQUEMIN et LANGLOIS. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.
de Paris*, 1924.
- KRYSYCK. — *Le Sang*. 1934.
Pol. Gaz. tek., avril 1933.
- LIMOGE (R.). — Coup d'œil d'ensemble sur l'anatomie patholo-
gique de l'agranulocytose.
Thèse de Paris, 1933.
- MARCHAL, MALLET, SOULIE et GRUPPERT. — Deux cas d'aleucie
hémorragique post-radiothérapique.
Le Sang, octobre 1935.
- MERKLEN, GERY et ISRAEL. — Etude clinique et anatomique d'un
cas d'aleucie vraie.
Presse Médicale, 1934, p. 553.
- MIKULOWSKI. — *Presse Médicale*, 1934, I, 983.
- NYFELDT (A.). — Aleucie Hémorragique.
Le Sang, 1932.
- PERRIN (P.). — Agranulocytose.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1929.
- RANDALL. — Agranulocytose due à l'amidopyrine.
The Journal of the Amer. Med Assoc., avril 1934.
- SEZARY et LENEGRE. — Aleucie hémorragique bismuthique.
Le Sang, 1934.

SIMONIN (P.), PRÉVOT-VERAIN. — Aleucie Hémorragique mortelle au cours d'un traitement arséno-bismuthique.
Médicale de Nancy, 15 Janvier 1936.

B. SYNDROMES AGRANULOCITAIRES D'ORIGINE AURIQUE.

ACHARD, COSTE et CAHEN. — Agranulocytose chrysothérapique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 3 Mai 1932.

ANGERAS et GINSBOURG. — Aleucie hémorragique post-chrysothérapique.
Soc. française d'Hématologie, 1^{er} Juin 1932.

AMEUILLE (P.), ANDELSKI (Ch.) et JOSEPH (R.). — Aleucie hémorragique post-chrysothérapique.
Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1^{er} Décembre 1933.

BRAILLON (J.). — Les agranulocytoses de l'aurothérapie.
Thèse de Paris, 1935.

CHABAUD (J.), GINSBOURG et LANGLET. — Un cas de syndrome agranulocytaire aurique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 13 Novembre 1933.

CHALIER (J.), PLANCHU et BADINAUD. — Sur un cas d'agranulocytose post-aurique.
Presse Médicale, 1934, I, p. 567.

CHEVALLIER et FLANDIN. — Un cas d'aleucie hémorragique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1929.

JACOB et DOUADY. — Agranulocytose des tuberculeux traités par la crisalbine.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 19 Mai 1930.

JACQUEMIN et ALLANIC. — Un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 22 Avril 1932.

JULLIEN (W.). — Aleucie hémorragique au cours d'un traitement par crisalbine. Evolution favorable.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 Février 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE et REYT. — *Le Sang*, 2 Mars 1932.

DE MASSON D'AUTUME. — Des accidents sanguins de l'aurothérapie.

Thèse de Bordeaux, Novembre 1934.

WEIL, AMEUILLE et KUDELSKI. — Aleucie Hémorragique chrysothérapique.

Le Sang, 1934, p. 958.

WEIL (P.-E.) et BOUSSER (J.). — Les états hémorragiques post-auriques.

Le Sang, 1932.

C. SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES ET GERMES MICROBIENS

Mlle ANDLAUER. — Un cas d'agranulocytose secondaire à une septicémie à staphylocoques dorés.

Strasbourg Médical, Septembre 1932.

BRODIN (P.) et DUMAS (J.). — Un cas d'aleucie hémorragique à streptocoques.

Bulle et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 1934.

CHALIER et NAUSSAC. — Angine agranulocytaire avec streptococcémie.

Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon, 31 Mai 1932.

- CHALIER, NAUSSAC et MARTIN. — *Le Sang*, 1933.
- ISRAEL. — Aleucie vrai benzostaphylococcique.
Strasbourg Médical, 5 Octobre 1934.
- MOUQUIN. — Données récentes sur l'agranulocytose.
Gazette Médicale de France, Février 1935.
- PAVLICA (F.) et GROSSER (R.). — Aleucie hémorragique due à une septicémie à pyocyaniques.
Casop. lek. cesk. 13 Décembre 1929.
- SCHEER. — Agranulocytose mortelle après injection de vaccin antityphique.
Med. Klin. Avril 1934.
-

D. LE SORT DE L'OR DANS L'ORGANISME

- ARLOING, DUFOUR et DEMONFAUCON. — Elimination de l'or chez les tuberculeux pulmonaires soumis à la chrysothérapie.
C. R. Soc. de biologie, 1932.
- Cycle de l'or chez les tuberculeux Pulmonaires.
C. R. Soc. de biologie, 1931.
- COLBERT (J.-C.) et PIGEON (R.). — Seuil d'intolérance des sels d'or.
Goz. hebd. Soc. Méd. Bordeaux, 5 Avril 1931.
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.-M.). — La fixation de l'or par les leucocytes granuleux.
Soc. Franç. d'Hématologie, 5 Mai 1934.
- GIRAUD (L.). — Etude comparative des sels d'or solubles et insolubles.
Thèse de Paris, 1934.

LUMIÈRE et Mlle JULLIARD. — Sur l'absorption et l'élimination des thiodérivés aureux.

Société de Biologie, Lyon 1930.

DE MASSON d'AUTUME. — Des accidents sanguins de l'aurothérapie.

Thèse de Bordeaux, novembre 1934.

MOLLARD. — Note sur l'absorption et sur l'action des sels d'or en suspension huileuse, sels hydrosolubles et sels insolubles dans l'eau.

Lyon Médical, 1933.

MOLLARD, PETOURAUD et TREPPOZ. — Etude radiologique des sels métalliques injectés dans les muscles.

Lyon Médical, 1934.

PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, GILBRIN et GAUTHIERS-VILLARS. — Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or.

Presse Médicale, 1933.

E. SELS D'OR ET DÉSORDRES SANGUINS. ESPÉRIMENTATION

ACHARD (Ch.), COSTE (F.) et COHEN (R.). — A propos des désordres sanguins provoqués par les sels d'or.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, Mai 1932.

CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose.

Masson, 1928, p. 723.

LOPO DE CARVALHO et FERREIRA DE MIRA. — Influence des injections sous-cutanées de sanocrysine sur la sédimentation globulaire du cobaye.

C. R. de la Soc de Biologie, 1926.

- CHALIER, MARTIN et NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose.
Le Sang, 1933, Janvier.
- COTTARD (P.). — Etude expérimentale de l'action des différents sels d'or sur le sang.
Soc. de Biologie, 1^{er} Décembre 1934.
- COZOLINO. — Choc produit par de petites doses au cours du traitement par les sels d'or.
Revista de Tuberculosis del Uruguay, nov.-déc. 1932.
- DESAUNAY (A.). — Leucocyto-réaction aux sels d'or.
Thèse de Paris, 1934.
- DUMAREST (F.), MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — *C. R. Soc. de Biologie*, 30 Juin 1932.
- GAUSSEL, FOURCADE et BENAN. — *Archives de la Société des Sciences Médicales de Montpellier*, juin 1935.
- FAUTREL (M.). — Contribution à l'étude des modifications de la coagulation sanguine et de la résistance globulaire.
Thèse de Paris, 1934.
- GERMER et KUT. — Les plaquettes sanguines chez les malades traités par la sanocrysine.
Le sang, 1935.
- JULLIEN (W.). — *Revue de la Tuberculose*, 1933.
- LEBLANC (Marc) et STEFANESCO. — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels d'or.
Revue de la Tuberculose, Mars 1934.
- LUMIÈRE (A.) et SONNERY (G.-B.). — *C. R. Soc. de Biologie*, p. 117 et 443.
- MOLLGAARD. — Chemotherapy of tuberculosis.
A Burschk. Copenhagen, 1924.
- PERIOT et LOMBARD. — L'indice azurique. Sa valeur prémonitrice des accidents de la chrysothérapie.
Archiv. de Méd. Générale coloniale, Avril 1935.

RAPONSKY. — Incoagulabilité sanguine « in vitro » par les sels d'or.

Gazette des Hôpitaux, 25 Juillet 1934.

REALE (M.). — Sédimentation et formule leucocytaire dans la tuberculose.

Archiv. Médec. et Chirurgie de l'appar. respiratoire, 1933.

RIMATTEI (M.-F.). — Indice de réfraction.

Archiv. de méd. générale et coloniale, 1934.

— Conductivité électrique du sérum.

Archiv. de Méd. générale et coloniale, 1934.

WEIL (M.-P.). — *Paris, Médical*, août 1931.

F. SYNDROMES AGRANULOCYAIRES EN GÉNÉRAL. EXPÉRIMENTATION

BERNARD (J.). — Reproduction expérimentale des syndromes agranulocytaires.

Le Sang, 1935.

DUMAREST (F.), MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — *C. R. Soc. de Biologie*, 30 Juin 1931.

ISRAEL (Léon). — Etude Clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie benzostophylococcique.

Strasbourg Médical, 5 Octobre 1934.

JEANSION et CHAMPSAUR. — 1^{er} Congrès des dermat. et syph. de langue française. Lyon 1933.

SEZARY. — *Annales de Dermatologie*, 11 novembre 1935.

G. SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES. PATHOGÉNIE

- AUBERTIN et ROBERT-LEVY. — *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 1928, p. 369.
- BOCK (H.-E.). — Pathogénie de l'agranulocytose.
Presse Médicale, 2 Novembre 1935.
- CHALIER et NAUSSAC. — Angine agranulocytaire avec streptococcémie.
Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 31 Mai 1932.
- CORELLI (F.). — Etiologie et traitement des agranulocytoses .
Le Sang, juin 1935.
- DANIELOPOLU, MARCOU et GINGOLD. — Les accidents produits par le benzène, le pyramidon, le dinitrophénol.
Bull. de l'Académie de Médecine, 29 Octobre 1935.
- DARRIER, SEZARY et TZANCK. — Les tests cutanés.
Bull. de la Société Française de Dermatologie. 10 Janvier 1935.
- DUMAREST (F.), LEBEUF (F.), MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie.
Journal de Médecine et de Chirurgie pratique, avril 1932.
- DUMAREST, LEBEUF et MOLLARD. — Le problème du dosage dans la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire.
Journal de Médecine et de Chirurgie pratique, 1931.
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.-M.). — La fixation de l'or par les leucocytes granuleux.
Soc. franç. d'hématologie, 5 Mai 1934.
- FIESSINGER (N.), MERKLEN (P.) et BROUET (G.). — Un cas d'aleucie hémorragique.
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1934.
- FRANCK. — Aleukia hemorrhagica.
Klin. Berliner Wochenschr., 13 Septembre 1935.

- GATE, THIERS et GUILLERET. — L'allergie dans les accidents cutanés de la chimiothérapie.
Presse Médicale, 1934, p. 1.312.
- GOUGEROT. — Anaphylaxie à l'or.
Bull. de la Soc. franç. de Dermat., 1924.
- Intolérance. Nouvelle Pratique Dermatologique.
- MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUE. — Article 30.407. Accidents de la Chrysothérapie.
- PETIT (P.). — Contribution à l'étude et au traitement des syndromes agranulocytaires toxiques.
Thèse de Paris, 1931.
- POUYET. — Syndrome agranulocyttaire.
Thèse de Lille, 1934.
- SCHRETZENMAYR (A.). — Panmyelophthisie.
Méd. Klin., Mars 1935.
- SEZARY. — *Bull. de la Soc. franç. de Dermat.*, 10 Janvier 1935.
- SEZARY et MAURIC. — *Presse Médicale*, 1932, p. 997 et p. 465.
- TZANCK, BENSAUDE, CACHIN et Mlle DOBKEVITCH. — *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie*, 10 Janvier 1935.
- TZANCK et PAUTRAT. — *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie*, 8 Février 1934.
- URGOITI (A.) et HERNADA (J.). — *Arch. de Méd. ir. y espialed.*, 28 Février 1935.
- DE VEZEAUX DE LAVERGNE. — Allergie et Anergie en Clinique.
Doin et Cie, édit.

H. CUTI ET INTRA-DERMO-RÉACTION A L'OR

- ASDERY (Hélène). — Les éruptions auriques biotropiques.
Thèse de Paris, 1933.

CHIUCINI (G.) et ARADAS (A.). — La sensibilité cutanea ai sali d'oro come guida alle indicazioni della auroterapia nella tubercolose pulmonare.

Il Policlinici, Roma, 4 Mars 1935.

DARRIER, SEZARY et TZANCK. — Les tests Cutanés.

Bull. de la Soc. Franc. de Dermatol. et syphil., 10 Janvier 1935.

GATE, THIERS et GUILLERET. — L'allergie dans les accidents cutanés de la chimiothérapie.

Presse Médicale, 1934, p. 1.312.

GOUGEROT. — *Bull. de la Soc. Franc. de dermat. et de syph.*
10 Janvier 1935.

SEZARY. — *Bull. de la Soc. de Dermatol.*, 10 Janvier 1935.

I. PRÉVENTION ET TRAITEMENT.

BRUGSCH (H.) et LAUTSCH (J.). — Le traitement de l'agranulocytose par le nucléotide de pentose.

M nch. Med. Wochenschr., juin 1933.

DAVIDSON et SHAPIRO. — Agranulocytose guérie par les pentonuc l otides et la crème des leucocytes.

The Journal of the American Méd. Assoc., septembre 1934.

DELATTE, GINSBOURG et NICOLLE. — Syndrome hypo-granulocytaire mortel. Essai de traitement par le radium.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, nov. 1932.

DUMAREST (F.) et MOLLARD (H.). — Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des tuberculeux pulmonaires à l'égard des sels d'or.

Académie de Médecine, 7 Juin 1932.

- ELUZOR HANNA. — Contribution à l'étude de la prévention et du traitement des accidents de l'aurothérapie.
Thèse de Paris, 1931.
- JACKSON (H.), PARKER (F.), RINEHART (J.) et TAYLOR (F.-H.-L.). — Nucléotides de pentose.
Journal of the Amer. Med. Assoc., 14 Nov. 1931.
- LACAPERE (J.). — *Le Sang*, 1932.
- LEVENT. — Les accidents de la chrysothérapie.
Gaz. des Hôp., 24 nov. 1924.
- MARIOTT (H.). — L'agranulocytose et son traitement par le nucléotide de pentose.
The Lancet, Mars 1934.
- PAVIE (P.) et MOLLARD (H.). — *Revue de la tuberculose*, 1933.
- REZNIKOFF (P.). — Traitement de l'agranulocytose par les nucléoprotéides.
Journal of Clinical investigations, décembre 1930.
- WATERS (C.-A.), FIROR (W.-B.). — Roentgenthérapie dans l'agranulocytose.
John Hopkins hospital Bulletin, Mai 1931.
- WEISSENBAACH (R.-J.), FRANÇON et PERLES. — Accidents chrysothériques. Prévention, traitement.
Journal Médical Français, Janvier 1935.
-

